

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N^o

26

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 7 novembre 1900 à 1 heure

PAR LOUIS DUMONT

né à Tulle (Corrèze) le 23 novembre 1873

DU TRAITEMENT

DES

Différentes formes du Paludisme

ET EN PARTICULIER

DE LA

Forme bilieuse hémoglobinurique

par le bleu de méthylène

Président : M. LANDOUZY, professeur.

*Juges { MM. CAUCHER, professeur.
ANDRÉ et DESGREZ, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

L. BOYER

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1900

26

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

32



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 7 novembre 1900 à 1 heure

PAR LOUIS DUMONT

DU TRAITEMENT

DES

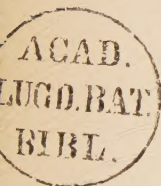
Différentes formes du Paludisme

ET EN PARTICULIER

DE LA

Forme bilieuse hémoglobinurique

par le bleu de méthylène



Président : M. LANDOUZY, professeur.

Juges { MM. CAUCHER, professeur.
ANDRÉ et DESGREZ, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

L. BOYER

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Broyen. Professeurs		M. BROUARDEL MM.
Anatomie		FARABEUF.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales		BOUCHARD.
Pathologie médicale		DEBOVE.
Pathologie chirurgicale		HUTINEL.
Anatomie pathologique		LANNELONGUE
Histologie		CORNIL.
Opérations et appareils		MATHIAS DUVAL
Matière médicale et pharmacologie		TERRIER.
Thérapeutique		POUCHET.
Hygiène		LANDOUZY
Médecine légale		PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée		BRISAUD.
		CHANTEMESSE
		POTAIN.
Clinique médicale		JACCOUD.
		HAYEM.
		DIEULAFOY
		GRANCHER.
Maladie des enfants		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux		BERGER.
		DUPLAY.
Clinique chirurgicale		LE DENTU
		TILLAUX.
Clinique ophthalmologique		PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires		GUYON.
Clinique d'accouchements		BUDIN.
		PINARD.

Agrévés en exercice.

MM.			
ACHARD	DESGREZ	LEJARS	THIROLOIX
ALBARRAN	DUPRÉ	LEPAGE	THOINOT
ANDRE	FAURE	MARFAN	VAQUEZ
BONNAIRE	GAUCHER	MAUCLAIRE	VARNIER
BROCA (Aug.)	GILLES DE LA	MENETRIER	WALLICH
BROCA (ANDRÉ)	TOURETTE	MERY	WALTHER
BHARRIN	HARTMANN	ROGER	WIDAL
CHASSEVANT	LANGLOIS	SEBILEAU	WURTZ
DELBET	LAUNOIS	TEISSIER	
	LEGUEU	THIERY	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE
MONSIEUR LE DOCTEUR A. DUMONT

Médecin major de 1^{re} classe en retraite
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LANDOUZY

Médecin des Hôpitaux

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

DU TRAITEMENT
DES
DIFFÉRENTES FORMES DU PALUDISME
Et en particulier
DE LA
FORME BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE
PAR LE BLEU DE MÉTHYLÈNE

AVANT-PROPOS

Le quinquina et la quinine sont par excellence les médicaments de l'infection paludéenne et la plupart des praticiens s'accorde à en reconnaître la merveilleuse efficacité.

Aussi en essayant de préconiser dans ce travail l'emploi d'un autre agent thérapeutique nous ne prétendons pas vouloir diminuer en quoi que ce soit l'influence reconnue de la quinine et nous nous inclinons volontiers devant la valeur d'un médicament dont l'action ne peut être contestée.

Cependant nous désirons faire ressortir les bons effets

relativement nouveaux et bienfaisants d'un produit efficace qui a donné dans le cas d'infection palustre des résultats remarquables et qui, croyons-nous, mérite à son tour une place particulière dans le traitement des affections paludéennes.

Nous pensons même que ce produit : le bleu de méthylène, peut rendre d'incontestables services dans les cas relativement assez fréquents où les sels de quinine demeurent inefficaces et qu'il peut être par là même un succédané précieux de ce médicament.

Après avoir relaté en quelques mots l'histoire du bleu de méthylène au point de vue seulement du paludisme nous essayerons de faire connaître son action sur les hématozoaires, de réfuter les diverses objections qu'on lui a faites et de prouver les bons effets qu'il a donnés entre les mains des expérimentateurs qui l'ont adopté.

Mais avant de commencer notre travail il nous est un devoir et une dette de reconnaissance bien agréables à remplir envers les maîtres distingués qui nous ont guidé dans l'étude des sciences médicales.

Que tous ceux dont nous avons suivi les leçons et qui nous ont accueilli avec bienveillance pendant nos années d'études veuillent bien agréer l'expression de notre gratitude et que M. le professeur Landouzy, qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse reçoive nos respectueux remerciements.

HISTORIQUE

Le bleu de méthylène n'a véritablement été utilisé comme agent thérapeutique que dans ces dernières années. Son intervention dans le traitement du paludisme date de l'année 1890 et les premières observations à ce sujet sont dues à un médecin allemand P. Ehrlich.

Cet observateur faisant des expériences sur des cobayes avec les couleurs d'aniline remarqua que le bleu de méthylène introduit dans les tissus n'imprégnait pas d'une façon uniforme les divers éléments anatomiques mais qu'il manifestait une très curieuse électricité d'action pour les nerfs et spécialement pour le cylindre-axe. Frappé de ce fait, il pensa que l'imprégnation de ces filaments conducteurs par la matière colorante modifierait peut-être leur état dynamique de manière à atténuer les manifestations douloureuses dans certaines formes de névralgies et fit immédiatement des recherches en ce sens. Les résultats ne se firent pas attendre. Le bleu de méthylène produisit des effets analgésiants très marqués dans les cas de névrite, de rhumatisme articulaire, de douleurs indépendantes d'une lésion organique.

Poursuivant ses recherches sur les malades des hôpitaux militaires de Berlin P. Ehrlich en collaboration avec un autre médecin de cette ville, M. Lippmann, fit connaître une nouvelle application à la thérapeutique de cette

électivité d'action que manifeste le bleu pour certains organismes simples.

Quand suivant le procédé imaginé par Celli et Guarnieri on ajoute du sérum du sang humain légèrement teinté avec du bleu de méthylène à du sang épais contenant des hématozoaires, c'est-à-dire les micro-organismes pathogènes de la malaria, ceux-ci s'imprègnent de la matière colorante et perdent rapidement leur vitalité. De là à l'idée de faire périr les hématozoaires en administrant du bleu de méthylène à des sujets affectés de la malaria il n'y avait qu'un pas ; aussi MM. Ehrlich et Lippmann se prévalant de l'innocuité de la matière colorante en question employée à l'état pur n'hésitèrent pas à le franchir.

Ils firent immédiatement des essais couronnés de succès sur deux sujets atteints de fièvre paludéenne et en publièrent les résultats que nous relatons en tête de nos observations.

Bientôt un autre médecin allemand, Guttman, qui avait été aussi un des premiers à étudier ce dérivé des anilines communiqua à la Société médicale de Berlin vers la fin de l'année 1892 trois cas nouveaux qui confirmèrent les bons résultats des premières observations et démontrèrent l'action efficace du bleu de méthylène sur les hématozoaires.

A la suite de ces deux communications capitales un grand nombre de praticiens tant en France qu'à l'étranger contrôlèrent les expériences des médecins allemands et encouragés par le succès se firent les ardens propagateurs du nouveau remède.

M. Thayer en Amérique pratiqua de nombreux essais et

publia *in extenso* dans le *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* l'histoire clinique de 7 paludiques soignés à l'aide de ce médicament, mettant ainsi en relief son efficacité incontestable.

Dans tous les cas l'examen bactériologique démontra la disparition rapide des hématozoaires du sang sous l'influence de cet agent thérapeutique surtout dans les différents types de la malaria aiguë.

Chez les malades atteints de fièvre chronique grave les hématozoaires disparaissaient aussi mais plus lentement. Cet auteur fut tellement frappé par le succès de ses expériences qu'il n'hésita pas à avancer que pour lui le bleu de méthylène était en cas de paludisme de beaucoup supérieur aux sels de quinine.

Beaucoup d'autres médecins de tous les pays et particulièrement M. Huddleston d'Amérique, M. Moncorvo du Brésil; M. Schegolow en Russie, M. Rottger de Kiel, M. Rouvier de Beyrouht, etc., s'occupèrent attentivement de cette question.

En France peu d'observateurs eurent l'occasion de contrôler les effets du bleu de méthylène. Seuls M. Boinet professeur de l'école de Marseille et M. le Dr Trintignan firent de nombreuses et patientes recherches sur l'efficacité du nouveau médicament et ne voulurent publier les résultats acquis que quand ils furent bien certains de la valeur réelle de cet agent thérapeutique.

Cependant les résultats encourageants donnés par le bleu de méthylène dans le paludisme ne furent pas et ne sont pas encore acceptés sans résistance par tous les cliniciens.

MM. Galliard et Laveran dont la haute compétence en cette matière est hors de doute refusèrent de reconnaître les bons effets thérapeutiques du médicament lancé par Ehrlich et exposèrent les raisons de leur hostilité à la Société Biologique de 1891 et 1892.

Personne alors ne releva manifestement les reproches adressés par ces distingués praticiens au bleu de méthylène et la raison en est qu'en France peu d'observateurs avaient eu l'occasion de contrôler les effets du nouveau médicament et que les résultats décisifs sur ce point n'avaient pas encore été publiés.

Depuis lors les expériences se sont multipliées : le Dr Cardamatis d'Athènes publia le résultat de 275 cas de fièvres paludéennes présentant des types tierce, quarte et quintane traités par le bleu de méthylène. Les résultats obtenus par ce praticien ont été des plus remarquables. La proportion des cas de guérison a été de 93 0/0 et sur les sujets qui ont pu être observés ultérieurement il n'y a eu que 15 0/0 de rechutes.

Les Dr Parenski et Blatteis de Cracovie publièrent 36 cas de paludisme traités par le même agent ; le Dr Moncorvo de Rio Janeiro multiplia ses essais sur un grand nombre d'enfants de tout âge et vanta les bons effets du médicament ainsi que la facilité avec laquelle, grâce à son insipidité il est accepté et supporté par les malades les plus délicats et les plus difficiles. MM. Thayer, Debrowshi, Leyet, Marshall, Sée, Kasem-Beck, Dupret, Ferreira, Wittacher, Marini, Valvassari, Tschegolow, Lorenzo Bourdillon etc.... produisirent de nombreuses observations ; M. le Dr Boinet relata ses résultats dans le *Bulle-*

tin médical de 1891 et tout dernièrement notre excellent ami le Dr Trintignan qui exerça longtemps aux Indes et fut à même de contrôler pour ainsi dire chaque jour les effets du bleu de méthylène sur la malaria voulut bien nous communiquer ses travaux sur ce sujet et nous faire apprécier la valeur incontestable de ce médicament.

DU BLEU DE MÉTHYLÈNE DANS LE PALUDISME

Dans le paludisme, les résultats obtenus avec le bleu de méthylène sont encore discutés, cependant de l'ensemble des observations nombreuses de malariques traités à l'aide de ce médicament semblent se dégager les conclusions suivantes : le bleu de méthylène agit de façon rapide et presque constante dans les manifestations du paludisme aussi bien sur les accès intermittents et pernicieux que sur les autres formes d'infection malarique témoin : la cachexie qui disparaît, le foie et la rate qui reprennent leur volume normal.

Ce n'est donc pas sur le seul élément fièvre que le bleu porterait son action, mais aussi sur l'ensemble des symptômes de l'impaludisme et il y a lieu de croire, comme nous allons le voir, que c'est soit sur l'agent infectieux lui-même : l'hématozoaire ; soit sur le milieu dans lequel il vit : le sang, que le bleu exerce son action.

A ce sujet les observateurs ne sont pas complètement d'accord et il règne encore une certaine divergence d'opinions sur la manière dont cet agent thérapeutique agit sur les micro-organismes pathogènes de la malaria.

Ehrlich et Lippmann pensaient que le bleu de méthy-

lène en colorant plus particulièrement le nerf et surtout le cylindre axe déterminait par cette action une modification de l'exagération morbide des fonctions sensibles du nerf et occasionnait par ce moyen l'abaissement brusque ou graduel de la fièvre.

MM. Combemale et Pilliet ont démontré depuis par de nombreuses expériences que le cylindre axe des nerfs d'animaux intoxiqués par une forte dose de bleu de méthylène ne présentait aucune coloration, alors que les urines, les calices rénaux, le foie étaient nettement bleus.

A quoi tiendrait donc cette diversité de résultats ?...

Ehrlich pour colorer le cylindre-axe des nerfs des animaux soumis à ses expériences plongeait ses sujets dans une solution faible de bleu de méthylène pendant un temps assez long : deux à huit jours. L'apport de la matière colorante se faisait donc de tous les côtés d'une façon ininterrompue et pendant une durée assez prolongée. Pour colorer le cylindre-axe il faut donc une quantité de bleu de méthylène très élevée par rapport au kilogramme du poids du corps et un contact presque intime avec l'élément à colorer.

Mais si l'on introduit le bleu dans l'économie par les voies digestives on ne réalise aucune de ces deux conditions indispensables et par conséquent on ne doit pas constater la coloration recherchée même en ne faisant pas intervenir la diffusibilité de la couleur.

En l'introduisant par la voie hypodermique on ne doit pas la constater davantage sur un nerf pris loin du point injecté et cela pour les mêmes raisons que ci-dessus.

Il résulte donc de ces explications que si cette colora-

tion du cylindre axe est fugace, si la dose du bleu de méthylène doit être élevée, si enfin il est nécessaire d'apporter le bleu au voisinage du nerf pour le colorer et par suite l'analgésier ; ce n'est pas par la coloration du cylindre-axe des nerfs que l'on pourra expliquer la modification fonctionnelle survenue dans les nerfs moteurs et sensitifs de l'animal soumis à l'expérience.

Il n'est pas à dire néanmoins que l'hypothèse de MM. Ehrlich et Lippmann ne donne pas en partie la raison de quelques phénomènes constatés au début de l'intoxication expérimentale : la fatigue manifestée par l'animal et l'insensibilité relative constatée alors que le torrent circulaire apporte aux nerfs le premier afflux de bleu de méthylène reconnaissent peut-être pour cause la modification clinique imprimée au nerf par le bleu se fixant même faiblement sur le cylindre axe.

Mais c'est en tout cas, croyons-nous, un phénomène d'importance secondaire. En admettant même que la théorie d'Ehrlich soit exacte et que le bleu annihile les fonctions du système nerveux presque toujours fortement atteint en cas d'infection paludéenne, il faut bien convenir que cette donnée ne suffirait pas pour expliquer consciencieusement l'arrêt certain de l'attaque, car la maladie ne consiste pas seulement dans le phénomène fièvre. Cette dernière n'est en somme qu'une manifestation extérieure caractéristique dans la modalité de l'affection et seulement un épiphénomène résultant d'une atteinte subie par d'autres éléments plus importants.

En effet, avant que se produise cette action, en même temps qu'elle a lieu et aussi après qu'elle s'est manifestée

il se passe dans l'économie entière des phénomènes d'un tout autre ordre et d'une importance bien plus grande dont le résultat final a été constaté à l'autopsie des sujets et aussi chez les vivants dans les heures qui ont suivi la prise du bleu.

A l'autopsie en effet des sujets intoxiqués par une forte dose de bleu de méthylène on trouve le sang facilement coagulable et de couleur chocolat. Si on examine au spectroscope ce sérum sanguin, ce sang vivant, on trouve les raies d'absorption caractéristiques de la méthémoglobine. Il s'est donc passé durant la vie de l'animal, dans l'intimité de ses tissus un phénomène morbide capital. Ce phénomène est la transformation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine. C'est par la méthémoglobinisation que le sang atteste les effets nocifs du bleu de méthylène sur l'économie. C'est donc aussi que dans cette intoxication le rôle du sang n'a pas simplement consisté à véhiculer jusqu'au niveau des centres nerveux et de leurs expansions périphériques l'agent médicamenteux. Ainsi altéré dans sa constitution intime, privé en particulier de sa propriété de fournir facilement de l'oxygène aux tissus, le sang contribuerait à fatiguer, à asphyxier les divers tissus et agirait ainsi sur les microbes.

L'explication de l'action du bleu de méthylène nous paraît donc dès maintenant devoir être cherchée ailleurs que dans l'affinité chimique que le médicament a pour le cylindre-axe. Elle réside plutôt dans le rôle nocif que joue le sang dans cette asphyxie intime et complète des éléments et des micro-organismes placés sous sa dépendance.

Comme on le voit, la théorie précédente de MM. Com-

bemale et Pilliet est bien séduisante et expliquerait l'action du bleu de méthylène en admettant une sorte d'intoxication du sang agissant par ses éléments toxiques sur les tissus avoisinants et en particulier sur les hématozoaires. Mais elle pourrait entraîner loin et donner naissance à des objections graves car la solution de la question résidant dans le degré d'asphyxie du sang, en présence d'une maladie infectieuse ou de cause inconnue on dirait : asphyxiez ce sang et vous obtiendrez la guérison. Mais à ce jeu on ne soulage pas seulement, on risque de tuer et ce n'est pas là le rôle du thérapeute.

Une autre théorie aussi séduisante qui nous plairait davantage à cause de sa simplicité et de sa véracité est celle professée par Guttman dans laquelle le bleu de méthylène agirait directement sur les hématozoaires en les tuant.

Cette théorie confirmée par les expériences de Hugou-neng et Roux qui démontrèrent que les microbes en se colorant perdent leur virulence, ne donnent plus de cultures prospères et finissent même par disparaître est basée sur un moyen très simple de contrôle : Quand on examine le sang d'un paludéen on constate souvent la présence des hématozoaires, micro-organismes de formes différentes selon leur âge et le degré de leur période.

On sait en effet que la première apparition dans le globule sanguin du parasite a lieu sous forme d'une vacuole transparente. La vacuole devient corps sphérique et se charge de grains pigmentés aux dépens du globule rouge. Puis les corps sphériques émettent les flagella.

L'hématozoaire prend tantôt la forme d'un croissant

accolé à un globule rouge qui a été digéré, tantôt il se segmente sous forme de corps rosacé, sous forme de marguerite; les segments ou spores deviennent libres et s'introduisent dans le plasma.

Si alors on a soin de mélanger à ce sang frais contenant des hématozoaires du sérum de sang humain légèrement teinté avec du bleu de méthylène on voit que les hématozoaires s'imprègnent aussitôt de la matière colorante. Leurs mouvements qui étaient très vifs au début diminuent peu à peu et d'autant plus vite que la dose de bleu employée a été plus forte. Bientôt les mouvements s'arrêtent complètement et les hématozoaires demeurent inertes, asphyxiés sous l'influence de l'agent thérapeutique.

Nous savons très bien que l'expérience précédente qui paraît si facile au premier abord est quelquefois pénible à réussir vu la difficulté qu'on éprouve parfois à bien distinguer les différentes formes des hématozoaires dans le sang des paludiques. Ces parasites peuvent échapper même à un observateur consciencieux et habile, aussi n'est-il pas étonnant de voir qu'on a nié la coloration et la disparition graduelle des hématozoaires par l'usage du bleu de méthylène.

Rappelons toutefois que M. Laveran dont les admirables travaux sur cette question ont eu un si grand et si légitime retentissement, a employé une méthode analogue pour démontrer l'action nocive de la quinine sur les diverses formes d'hématozoaires.

En tous cas, quelle que soit l'action du bleu de méthylène dans le paludisme, qu'il agisse en intoxiquant l'élé-

ment sanguin ou ce qui nous paraît plus probable en tuant directement les hématozoaires, il n'en est pas moins certain que le bleu de méthylène agit dans l'impaludisme d'une manière très efficace dans tous les cas aigus et souvent dans les cas chroniques rebelles à tout autre traitement et qui avaient résisté à l'action de la quinine.

En effet, le bleu de méthylène a prise sur les différents types revêtus par la maladie et soit dans la fièvre paludéenne à forme d'accès, soit dans l'impaludisme à type fébrile continu, l'efficacité en a été évidente ; ce qui démontre une fois de plus que le bleu de méthylène agit sur le germe de l'infection malarienne et sur le processus morbide lui-même et non pas seulement sur la température comme un simple antithermique. Et ce qui vient encore à l'appui de cette manière de voir, c'est que le nouvel agent fait disparaître les autres stigmates de l'infection paludéenne, l'état saburral, la diarrhée. L'augmentation de volume du foie et de la rate est surtout atténuée et se dissipe sous l'influence du bleu de méthylène et cela parfois malgré l'opiniâtreté de la température qui se maintient élevée, étant même le dernier élément à disparaître.

L'action thérapeutique de ce médicament dans le paludisme est donc analogue à celle des sels de quinine et la plupart des auteurs qui se sont occupés de cette question en ont relaté les effets merveilleux.

C'est ainsi que M. Dobrowski confirme les effets favorables du bleu dans la fièvre intermittente. Il a soigné 6 malades qui avaient tous les jours des accès de fièvre. Cinq de ses malades guérirent dans l'espace de quelques jours. Chez ces sujets la fièvre disparut, la rate reprit sa

grosseur normale, les hématozoaires disparurent du sang et tous les malades supportèrent bien le médicament.

Les malades soignés par Thayer ont été au nombre de sept ; tous étaient atteints de fièvres palustres mais de formes diverses. Dans un cas de fièvre tierce franche la fièvre a cessé immédiatement et dès le troisième jour les plasmodies avaient disparu du sang. Chez un second malade : fièvre quarte, les frissons cessèrent aussitôt après l'administration du bleu de méthylène, à partir du neuvième jour on ne retrouva plus d'hématozoaires dans le sang. Les cinq autres malades étaient atteints de fièvres chroniques graves et rebelles. Chez tous, les frissons cessèrent pour ne plus reparaitre vingt-quatre heures après l'administration de la première dose de bleu ; cependant chez deux de ces malades, il se produisit encore de temps en temps une légère élévation de température ; dans leur sang on retrouva encore de temps à autre quelques parasites. Thayer conclut que pour lui, le bleu de méthylène est, à tous les points de vue, de beaucoup supérieur au sulfate de quinine, médicament à action trop lente contre la fièvre paludéenne chronique et sans aucune portée sur les hématozoaires du sang.

Cardamatis d'Athènes a traité 275 cas de paludisme par le bleu de méthylène. Les conclusions tendent à considérer cette médication comme de beaucoup supérieure à la médication quinique, car il a obtenu 93 0/0 de guérisons.

Moncorvo de Rio-Janeiro a administré le bleu de méthylène chez les enfants paludiques et en a obtenu la guérison chez le tiers. Le médicament a toujours été bien

toléré ; jamais cet observateur n'a remarqué de diarrhée, de polyurie ni d'albuminurie.

L'insipidité du bleu en rend l'usage chez les enfants infiniment plus facile que celui de la quinine et en fait ainsi un agent fébrifuge remarquable pour la thérapeutique des petits malades.

Ferreira a obtenu de l'emploi du bleu de méthylène dans la malaria infantile des résultats éclatants et les observations qu'il a publiées mettent hors de toute contestation les effets antimalariens du bleu.

Wittacher en 1892 vanta les résultats du bleu de méthylène dans des cas de paludisme où la quinine s'était montrée inefficace.

Hudleston de New-York est arrivé à guérir en 4 ou 5 jours des jeunes filles atteintes d'impaludisme chronique qui avaient résisté aux sels de quinine.

Kasem-Beck en 1894 publiait de nombreuses observations de fièvres paludéennes chez les enfants qui avaient persisté malgré les sels de quinine et qui furent guéries par le bleu.

Rottger assistant de Quincke (de Kiel) est toujours arrivé à enrayer les accès paludiques avec des doses relativement faibles de bleu de méthylène. Le bleu est à son dire un médicament excellent contre la malaria et le plus préférable aux sels de quinine qui ont comme on le sait de nombreux inconvénients.

Rouvier (de Beyrouth) a trouvé dans le bleu de méthylène un médicament très efficace pour lutter contre l'infection malarienne chez les enfants.

Il l'emploie aussi bien dans les formes intermittentes que rémittentes.

Bien toléré par les petits malades le bleu exerce une action rapide sur l'infection paludique et fait diminuer l'augmentation du volume du foie et de la rate.

Marini (de Bagdad) le donne avec succès contre la fièvre paludéenne.

Le bleu agit parfaitement. Il n'a pas l'amertume de la quinine, il ne produit pas de bourdonnements d'oreille ; il a une action favorable à petites doses sur l'albumine et enfin est d'un prix de revient très inférieur.

Nous pourrions multiplier le compte-rendu des observations de ceux qui se sont occupés de la question, mais ce qu'il y a de plus important à connaître c'est que le bleu de méthylène agit dans les cas de paludisme rebelles à l'action de la quinine et aussi dans les cas où ce dernier médicament serait nuisible ou dangereux à employer. Ces résultats ont été relatés dans la plupart des observations qui précèdent et de plus MM. Marshall et Gee relatent de nombreux cas de guérison par le bleu chez des malades rebelles à l'action de la quinine et de l'antifébrine. Leurs expériences cliniques ont été faites dans le Béloutchistan où l'accès d'impaludisme affecte un type tout particulier de fièvre. Ainsi le frisson initial fait défaut et la scène s'ouvre par une élévation rapide de la température accompagnée de céphalalgie et de douleurs musculaires. La fièvre persiste pendant plusieurs heures et ne finit pas comme dans l'accès classique par une période de transpiration.

C'est précisément dans cette forme d'impaludisme que

ces auteurs ont obtenu d'excellents résultats avec le bleu a lors que la quinine et l'antifébrine ne produisaient aucun effet.

D'autres auteurs MM. Thayer, Navarre, en particulier ne craignent pas d'ajouter que la quinine doit être reléguée au second plan. C'est, disent-ils, un précieux médicament dans l'impaludisme léger et dans la fièvre intermittente, mais elle n'est que trop souvent inefficace dans l'impaludisme intertropical, la fièvre rémittente et la période ultime de l'infection paludéenne.

D'un autre côté on sait que dans certains cas l'emploi de la quinine est contre-indiqué soit que ce médicament reste inefficace, soit que par suite d'une prédisposition spéciale il donne lieu à des accidents plus ou moins graves. On cite en effet de nombreux cas, où la quinine a occasionné des troubles généraux ou locaux dans la santé du malade. On lui a fait maintes fois le reproche d'avoir provoqué l'avortement chez les femmes enceintes et quoique ce reproche soit exagéré il n'en est pas moins vrai qu'on s'en est quelquefois servi comme agent tocitocique et on peut dire qu'il en est de la quinine comme de l'ergot de seigle et que certaines femmes prédisposées s'intoxiquent aussi bien avec la première qu'avec le second. D'autres auteurs et en particulier MM. Levrier, Lucas Championnière, Panas, Galezowski relatent des cas incontestables d'amblyopie quinique ; M. Gaucher cite des observations où l'emploi des sels de quinine a déterminé des éruptions roséoliformes ou scarlatiniformes. On a été jusqu'à l'accuser de provoquer non seulement des

vertiges, de la surdité, des troubles gastro-intestinaux, mais même l'ulcération complète de l'estomac.

Tout en reconnaissant que ces accidents sont pour la plupart rares et que la quinine reste un excellent médicament contre l'impaludisme nous croyons cependant que dans les cas relativement nombreux où ce médicament est sans effet on a tout avantage à recourir au bleu de méthylène. Ce dernier médicament peut être administré en toute sécurité, à toute période de la maladie et n'offre aucun des inconvénients relatés plus haut.

Il est un autre point important et spécial sur lequel nous désirons fixer l'attention : c'est l'efficacité manifeste du bleu de méthylène dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Il nous paraît nécessaire à cause des discussions auxquelles a donné lieu la pathogénie de cette fièvre bilieuse hémoglobinurique de décrire les deux formes sous lesquelles elle se présente, d'en indiquer les caractères et d'exposer les principales théories auxquelles elle a donné lieu.

DE LA FIÈVRE HÉMOGLOBINURIQUE

On a beaucoup discuté au sujet de la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique et deux opinions principales se trouvent en ce moment en présence :

L'une, mise en avant par M. le Professeur Laveran soutient que la fièvre bilieuse hémoglobinurique n'est autre chose qu'une forme grave des fièvres pernicieuses et est causée par l'hématozoaire. Ce plasmode rencontrant un organisme affaibli par des maladies antérieures étrangères au paludisme ou par des accès anciens et répétés de fièvre paludéenne occasionne par son action propre ou celle de ses toxines les graves accidents de la bilieuse hémoglobinurique.

L'autre opinion soutenue par Tomaselli et P. Moscato et défendue avec beaucoup de talent par M. le Professeur Kock voit comme cause occasionnelle de cette fièvre bilieuse hémoglobinurique l'influence nocive de la quinine qui dans certains cas produirait une véritable intoxication du sang.

M. le professeur Kock s'appuie surtout pour défendre son opinion sur ce fait que l'examen du sang au point de vue de la recherche des hématozoaires du paludisme est souvent négatif chez les malades atteints de fièvres bilieuses hémoglobinuriques.

Nous croyons, d'après les observations que nous avons étudiées, que ces deux opinions sont également vraies, c'est-à-dire qu'il existe une fièvre bilieuse hémoglobinique d'origine malarienne et contre laquelle la quinine conserve ses merveilleux effets; et une fièvre hémoglobinique d'origine quinique survenant à la suite de l'administration des sels de quinine chez les vieux palustres et chez les malades affaiblis par des maladies antérieures; alcoolisme, dysentérie, contre laquelle il faut rechercher l'appui d'un autre médicament.

A ce sujet nous préconiserons l'emploi du bleu de méthylène comme moyen efficace de lutter contre cette hémoglobinurie d'origine quinique.

Etudions donc successivement; la fièvre bilieuse hémoglobinique d'origine palustre et la fièvre hémoglobinique quinique, voyons comment nous pourrions les différencier cliniquement l'une de l'autre et quel traitement on doit appliquer à la forme hémoglobinique quinique.

DE LA FIÈVRE HÉMOGLOBINURIQUE D'ORIGINE PALUSTRE

La fièvre bilieuse hémoglobinurique palustre n'est en somme qu'une forme grave de fièvre pernicieuse. Elle est causée par la présence dans le sang de l'hématozoaire de Laveran, car contrairement à la croyance de Yersin c'est toujours le même germe qui produit les effets différents des diverses formes du paludisme. L'hématozoaire occasionne aussi bien le simple accès intermittent léger que la fièvre pernicieuse grave.

Au début chez un homme sain il produirait l'accès intermittent ou même rémittent ; mais si l'organisme est affaibli par des maladies antérieures et particulièrement par des accès paludéens répétés et anciens, si la santé du malade a été ébranlée par la cachexie palustre le type pernicieux hémoglobinurique survient plus facilement et plus rapidement.

D'une manière générale, un, deux et même trois accès intermittents précèdent toujours le type malin de la fièvre palustre.

Ce passage du simple intermittent au type pernicieux est plus fréquent dans les fièvres intermittentes qui ne sont pas systématiquement traitées et presque inévitables chez ceux qui négligeant de se soumettre au traite-

ment spécifique demeurent en proie à la pullulation du plasmode.

Voyons par quelle action l'hématozoaire transforme la fièvre pernicieuse en fièvre bilieuse hémoglobinurique.

L'hématozoaire vit et se développe aux dépens des globules rouges.

Il les détruit en quelque sorte puisque l'on sait que le nombre des globules rouges tombe pendant une invasion de fièvre pernicieuse de 6.000.000 à 1.700.000, à 670.000, et même à 200.000 et 100.000.

Cette diminution est proportionnelle à l'intensité de l'accès et explique l'anémie rapide du malade.

Les globules rouges sont déformés; dans les jours d'apyrexie on trouve une quantité de petits éléments nommés hémato blasts par Hayem. Les globules blancs augmentent de nombre et deviennent trois ou quatre fois plus nombreux qu'à l'état normal.

La quantité de pigment contenue dans le sang (mélanémie) est d'autant plus abondante que les manifestations de l'impaludisme sont plus intenses, aussi le pigment est-il très abondant dans le cas de fièvre pernicieuse. Ce pigment provient de la destruction des globules rouges opérée par l'hématozoaire qui se nourrit du globule rouge; le pigment noir qui s'accumule dans l'hématozoaire est le résidu de la digestion de l'hémoglobine.

De plus on a remarqué que les urines de ceux qui souffrent du paludisme contenaient une plus grande quantité de fer que les urines de ceux qui sont atteints d'autres maladies pyrétiques et que cette sécrétion d'urines est analogue quant à l'intensité, à la durée et à la gravité de

l'accès palustre ; connaissant d'un autre côté le rôle du fer dans la vitalité autant que dans la composition du sang on voit combien sa diminution seconde l'altération des globules rouges et finalement leur destruction par le plasmode.

Ces globules sanguins ainsi absorbés, ainsi détruits passent dans les reins et apparaissent dans les urines sous forme d'hémoglobinurie.

C'est donc la présence dans les urines de la substance colorante du sang, de l'hémoglobine, qui produit l'hémoglobinurie.

Quelles sont les causes qui favorisent cette décomposition ?

Il est assez difficile de le préciser.

On a dit qu'elle tenait à la présence de la bile dans le sang et cela expliquerait la teinte terreuse, bilieuse, cireuse de la face qui domine les symptômes du type pernicieux et l'on sait d'autre part d'après les expériences de Künne et de Rewier que la bile rend les globules plus fragiles et par là-même plus accessibles à l'hématozoaire de Laveran.

On a prétendu aussi que cette hémoglobinurie des malades atteints de fièvre bilieuse paludéenne était due à l'insuffisance fonctionnelle de la rate provenant de la suspension presque complète de la circulation veineuse dans ce viscère du fait de l'oblitération de ces sinus veineux par les thromboses pigmentaires et de fait M. Boisson a observé dans une autopsie d'un malade ayant succombé à une fièvre bilieuse hémoglobinurique les altérations suivantes de la rate : ce viscère très hypertrophié

offrait un épaississement considérable des travées de la pulpe causé par l'accumulation de cellules lymphoïdes.

Les sinus veineux étaient remplis de granulations de pigment de couleur ocre qui devenaient noires lorsqu'on les traitait par le sulfhydrate d'ammoniaque. C'était de véritables thromboses pigmentaires.

L'hémoglobinurie serait donc due à la fois à la destruction massive d'un nombre considérable d'hématies par l'hématozoaire de Laveran et surtout à l'insuffisance fonctionnelle de la rate.

Maintenant que nous avons exposé la cause de l'hémoglobinurie, voyons quels sont les symptômes spéciaux de cette fièvre bilieuse hémoglobinurique.

1° *Teinte*. — La teinte de la face est en général très caractéristique. La face paraît desséchée et se colore d'une teinte pâle, terreuse. Mais pour ceux qui ont l'épiderme de la face mince et laiteuse, cette teinte se localise principalement sur le dos du nez ; avec le temps, les accès se répétant, cette teinte se prolonge jusqu'à l'angle interne des yeux et finalement dans les cas désespérés, elle s'étend successivement sur le front, les tempes, les paupières et les joues de façon qu'elle donne au malade un aspect sinistre.

2° *Expression*. — L'expression est inquiète, sombre et altérée.

3° *Yeux*. — Si saillants que les yeux puissent être de leur orbite avant l'invasion de l'accès, ils s'y enfoncent toujours plus ou moins. Cet enfoncement est très caractéristique et donne au regard du malade une expression

bizarre, ordinairement une sorte de timidité, d'incertitude, quelquefois un air hagard et étonné.

4° *Nez*. — Les ailes du nez sont très tendues.

5° *Oreilles*. — Les oreilles sont pâles et restent constamment froides.

6° *Insomnie*. — Ce symptôme existe presque toujours on pourrait même dire toujours.

7° *Pouls*. — Le pouls est petit, accéléré ; à la fin il devient filiforme, intermittent, à peine palpable.

Il y a bien d'autres symptômes que l'on observe dans les cas de fièvre bilieuse hémoglobínurique d'origine palustre mais ces symptômes étant communs aux types de fièvre pernícieuse, nous croyons ne pas devoir les décrire. Mais nous insisterons un peu sur les symptômes importants et spéciaux à la fièvre hémoglobínurique palustre qui sont tout à fait caractéristiques :

8° *Hémoglobínurie*. — Les urines du malade sont au début de l'accès tout à fait noires ; puis leur coloration devient de plus en plus claire prenant successivement la teinte de l'infusion de sené, puis du vin de Malaga, de bière brune ; s'éclaircissant après l'accès pour reparaitre avec les mêmes caractères à l'accès suivant. Souvent elles restent noires dans l'intervalle des accès, ce qui est du plus mauvais pronostic.

Elles présentent les caractères suivants : sédiment très abondant, cellules épithéliales, cylindres hyalins, globules blancs, et hémoglobine abondante.

On peut découvrir l'hémoglobine dans les urines soit par l'examen microscopique soit par le spectroscope ou

encore par la méthode très pratique de M. G. Karamitsas d'Athènes :

Voici en quoi elle consiste :

On met dans un verre conique une certaine quantité d'urine qu'on laisse au repos pendant 24 heures. Si elle contient de l'hémoglobine elle conserve la teinte noire ; si au contraire cette teinte est due à l'existence des globules sanguins rouges, elle se décolore et les globules se précipitent au fond du verre.

9° *Ictère*. — L'ictère apparaît au début sur la face et les conjonctives puis ensuite sur tout le corps. La bile se retrouve dans les urines et cette teinte bilieuse a servi à définir la maladie.

Cet ictère est beaucoup plus tenace et plus intense que celui des fièvres pernicieuses sans hémoglobinurie. Il apparaît dès le début de l'accès et persiste après lui.

10° *Vomissements*. — Les vomissements sont verts, bilieux, incoercibles.

Plus les accès se succèdent rapidement, plus ils augmentent en intensité se terminant finalement par un hoquet de mauvais augure.

11° *Cachexie*. — L'épuisement précoce du malade, d'ailleurs souvent affaibli déjà par des accès ou maladies antérieures, se produit avec une telle force après le 3° ou 4° accès qu'elle peut tuer le malade en peu de temps.

12° La quantité d'urines a une grande signification au point de vue du pronostic. La rareté des urines ou l'anurie proprement dite est un symptôme des plus graves, prodrome de l'issue fatale de cette grave affection.

13° Enfin il est un symptôme particulier sur lequel nous

désirons appuyer car il est véritablement récent et a une importance spéciale. Nous voulons parler de la coloration ardoisée des ongles.

Divers cliniciens ont déjà signalé la teinte cyanotique sous-unguéale dans l'impaludisme, mais ils ne lui ont attribué aucune signification particulière la mettant sur le compte des troubles circulatoires engendrés par la période de frisson.

Cette coloration unguéale spéciale qui semble être indépendante du lieu d'origine de l'infection palustre apparaît avant le début du frisson, s'accroît pendant le stade de frisson pour atteindre son maximum au milieu de la période de chaleur et décroît ensuite progressivement jusqu'à disparaître vers la fin du stade des sueurs.

Or comme le signe de l'ongle se montre ainsi qu'il a été dit, avant le frisson et atteint son maximum d'intensité pendant la période de chaleur il serait, d'après M. Boisson, médecin militaire français à qui nous devons en partie la connaissance exacte de ce signe, indépendant des troubles de la régulation thermique et de l'innervation vaso-motrice accompagnant le frisson. En outre, cette coloration gris pâle ardoisée se distingue sensiblement de celle de la cyanose asphyxique. C'est pourquoi M. Boisson attribue la coloration unguéale à l'altération d'un plus ou moins grand nombre de globules rouges, altération qui se traduit par une modification des qualités colorantes de l'hémoglobine.

Quant à la valeur diagnostique du signe de l'ongle, elle paraît être réelle. C'est ainsi que M. Boisson ne l'a jamais vu manquer au début d'un accès de fièvre malarique chez

les malades qu'il a observés à cet égard. Il l'a même vue survenir chez un paludéen en dehors de toute crise thermique et marquer ainsi un accès avorté. Ayant constaté son absence au début d'une fièvre intense avec frisson initial chez un malarique il a pu affirmer la nature non palustre de cette fièvre et en effet l'observation ultérieure a montré qu'il s'agissait dans ce cas d'une pneumonie fibrineuse qui ne tarda pas à se manifester par des signes objectifs. Enfin chez un malarique atteint de cystite et qui présentait des accès de fièvre à forme intermittente pendant lesquels on constatait la teinte sous-unguéale ardoisée, M. Boisson put grâce à ce signe de l'ongle, attribuer la fièvre non à l'infection urinaire mais à l'intoxication palustre; et de fait, fièvre et cystite disparurent sous l'influence de la quinine.

DE L'HÉMOGLOBINURIE QUINIQUE

MM. Tomaselli et le P. Koch ayant remarqué que chez des malades atteints de fièvre bilieuse hémoglobinurique et traités par la quinine, on ne pouvait trouver dans le sang la présence des hématozaires en conclurent que la quinine, pouvait causer une intoxication qui se manifestait par la présence de l'hémoglobine dans les urines.

Mais il faut une sorte de prédisposition spéciale, car combien de fois a-t-on traité des malades par de fortes doses de quinine sans jamais obtenir d'hémoglobinurie.

Il est nécessaire pour que cette action nocive de la quinine se manifeste, que l'organisme du malade soit affaibli par des maladies antérieures, des accès anciens et répétés de paludisme; en un mot cette hémoglobinurie quinique ne survient guère que chez des anciens palustres.

Un grand nombre d'auteurs ont démontré que dans ces circonstances la quinine pouvait produire de l'hémoglobinurie.

MM. Vincent, Netter et Rendu dans la séance du 2 décembre 1898 de la Société Médicale des Hôpitaux ont cité des cas qui démontraient clairement que cette fièvre bilieuse hémoglobinurique avait été occasionnée par l'usage de la quinine et on sait que le P. Koch a pu faire réapparaître les accès hémoglobinuriques chez deux malades en leur administrant du sulfate de quinine.

M. Raoul Dumas, Ewald, Below, Plehn, Karamizas, Pampoutris etc.... citent aussi des cas d'hémoglobinurie causés par la quinine et la plupart des auteurs tout en admettant comme nous des rapports directs ou indirects avec le paludisme reconnaissent l'exactitude de ces faits.

Comment se caractérise donc cette hémoglobinurie quinique?

L'hémoglobinurie quinique se produit toujours de deux à quatre heures après la prise de la quinine.

Elle se manifeste par un frisson, une pesanteur de la région lombaire, vomissements, éblouissements, urine noires et abondantes dès l'invasion du frisson. De plus, la coloration noire des urines au lieu de disparaître après chaque accès comme dans la fièvre bilieuse hémoglobinique d'origine palustre persiste après ces accès et se maintient tant que l'élimination du poison quinique ne s'est pas effectuée.

La cyanose du visage et la teinte colorée des ongles au lieu de ne durer comme dans l'accès paludéen que pendant la période de frisson, se maintient plusieurs heures après le frisson.

Nous devons insister sur ce point que la fièvre hémoglobinurie quinique ne survient que chez les anciens palustres. Il semble qu'il y ait une relation directe ou indirecte entre cette sorte d'intoxication quinique et la fièvre malarienne.

Le paludisme créerait par ses attaques répétées une prédisposition particulière chez certains malades, et en affaiblissant peu à peu l'organisme le mettrait en état de réceptivité quinique particulière.

D'autres maladies créeraient aussi cette prédisposition : l'alcoolisme, la dysentérie, les fièvres infectieuses en un mot toutes les affections causant une cachexie intense se partageraient le rôle de préparer l'organisme à l'atteinte de l'intoxication quinique. Mais c'est surtout le paludisme qui en serait la cause principale et active.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

De l'hémoglobininurie quinique et de la fièvre bilieuse hémoglobininurique palustre.

Le diagnostic de l'hémoglobininurie est si difficile à établir que l'on confond souvent l'hémoglobininurie quinique avec la palustre.

L'hémoglobininurie quinique se présente presque toujours sous un des types, bénin ou malin, de l'empoisonnement palustre.

Comme la quinine est le médicament spécifique du paludisme, ceux qui en souffrent étant obligés de prendre de la quinine, contractent l'hémoglobininurie quinique lorsque leur organisme est prédisposé à l'empoisonnement quinique, ce qui explique la coïncidence de l'hémoglobininurie chronique avec la palustre. Il arrive dans les organismes qui sont très accessibles à l'empoisonnement quinique, de constater en même temps qu'une hémoglobininurie quinique, une forme de fièvre pernicieuse ou même d'hémoglobininurie palustre.

Le fait qu'il existe une hémoglobininurie quinique qu'il faut distinguer de la palustre est clairement démontré par le traitement.

Si chez un malade souffrant d'hémoglobininurie quinique on administre de la quinine même à faible dose, la vie du

malade est en danger. Si on répète la dose, la maladie succombe. Mais si elle provient du germe palustre et qu'il soit administré de la quinine, l'hémoglobinurie et les symptômes du type palustre se dissipent bientôt et le malade guérit.

De là la nécessité de savoir d'emblée reconnaître la cause palustre ou quinique de l'hémoglobinurie et quoi-que ce diagnostic soit assez délicat nous allons essayer d'en faire voir les principales différences.

1° L'hémoglobinurie quinique peut se confondre avec celle de la fièvre palustre lors des premiers accès de cette dernière, pendant lesquels les symptômes généraux du type pernicieux ne se sont pas encore manifestés.

Durant cette période, si le malade présente de la cyanose sur les ongles, le visage, le nez et les oreilles, 80 fois sur 100, l'hémoglobinurie est due à l'effet de la quinine.

La cyanose sur les extrémités des doigts et le visage peut aussi avoir lieu pendant la période de l'accès paludéen mais elle est passagère et dure autant que le frisson tandis que dans l'hémoglobinurie quinique elle dure plusieurs heures après le frisson.

2° L'hémoglobinurie quinique se produit toujours de deux à quatre heures après la prise de la quinine. Elle se manifeste par un frisson, une pesanteur de la région lombaire ; malaise, évanouissements, éblouissements, urines noires et abondantes dès l'invasion du frisson. Ces symptômes disparaissent peu à peu et les urines prennent au bout de 18 à 24 heures leur couleur.

Pendant ce temps le malade recouvre la santé. Il arri-

ve tout le contraire dans la fièvre hémoglobinurique palustre.

Les symptômes généraux, à mesure que le temps passe, augmentent d'intensité ou restent stationnaires; les urines se décolorent lentement, mais dans les 24 heures qui suivent, une nouvelle attaque apparaît inévitablement, aggravant les symptômes généraux et les urines se colorent de nouveau en noir. Si ce n'est qu'une fièvre intermittente hémoglobinurique l'accès réapparaîtra inévitablement au bout de 24 heures, bien plus intense que le premier quand même elle ne présenterait aucun des symptômes généraux et connus.

3° Enfin il existe un moyen de contrôle différentiel très important par l'emploi du bleu de méthylène.

Lorsqu'on se trouve en présence d'une hémoglobinurie dont le diagnostic est difficile à établir on administre le bleu de méthylène. Si dans 18 ou 24 heures l'hémoglobinurie ne se répète pas et que la fièvre disparaisse avec les symptômes, on a la certitude que l'hémoglobinurie est due à la quinine et l'on continue l'emploi du bleu de méthylène.

Si au contraire dans cet espace de 18 ou 24 heures, les symptômes généraux ne cessent pas et qu'un nouveau frisson suivi d'hémoglobinurie se produit; on procède alors aux injections de quinine.

Mais si pendant que les symptômes se continuent un nouvel accès se reproduit non suivi d'hémoglobinurie, on voit qu'il s'agit de fièvre pernicieuse avec hémoglobinurie quinique puisqu'avec le traitement par le bleu l'hémoglobinurie a disparu quoique les accès aient continué.

Dans toute fièvre pernicieuse le premier soin du médecin est de rassasier de quinine l'organisme du malade.

Dans ces cas en retardant l'emploi pendant 24 heures pour se convaincre de la cause produisant l'hémoglobine et en commençant le traitement par l'emploi du bleu de méthylène on n'expose pas la vie du malade et on ne risque pas de laisser évoluer sans obstacle le germe palustre puisqu'on a démontré par de nombreuses observations que le bleu de méthylène employé à l'état pur était presque aussi efficace et dans certains cas plus efficace même contre le paludisme que les sels de quinine.

DU BLEU DE MÉTHYLÈNE DANS L'IMPALUDISME INFANTILE

Il est à remarquer que chez les enfants les affections paludéennes revêtent souvent des formes graves et surtout opiniâtres.

Il semble que l'intoxication malarienne s'acharne sur ces petits êtres d'une façon sérieuse et dans bien des cas la quinine reste inefficace contre la virulence de ces accès. En admettant même que ce médicament puisse produire des effets favorables dans l'impaludisme infantile, il faut bien reconnaître qu'on éprouve souvent une difficulté inouïe à l'administrer. L'amertume accentuée de la quinine en fait un objet de répulsion pour les hébés, que l'estomac d'ailleurs se refuse à tolérer. Si on ajoute à cette répugnance invincible, la résistance des parents tenant à des préjugés fondés sur des inconvénients imaginaires du médicament on verra pourquoi il est nécessaire de rechercher un autre agent qui puisse prendre la place de la quinine et porter aux petits malades une aide efficace et complète.

Les résultats obtenus à ce point de vue par l'emploi du bleu de méthylène ont été encourageants.

L'insipidité du médicament en rend l'usage chez les enfants infiniment plus facile que celui de la quinine. Les

malades le prennent sans répugnance d'autant plus qu'il n'occasionne jamais ni diarrhée, ni albuminurie et qu'il est très bien toléré. Le Dr Moncorvo de Rio-Janeiro où l'impaludisme constitue la grande endémie à laquelle l'enfance paye journellement un lourd tribut a pu mettre à l'essai l'efficacité admirable du bleu comme nous le démontrons par quelques observations détaillées de ce praticien.

Voici d'ailleurs en quels termes M. Moncorvo résume ses travaux :

« Après divers expérimentateurs, en particulier Ehrlich et Guttman j'ai employé le bleu de méthylène pur chez 36 enfants de 23 jours à 14 ans.

J'ai obtenu 23 guérisons complètes et 3 améliorations ; les 10 autres cas n'ont pas fourni de résultats bien probants en raison de l'irrégularité et de l'interruption du traitement. Dans les cas de guérison, la fièvre disparaît entre 24 heures et quelques jours selon la gravité. Le médicament a toujours été bien toléré ; jamais de diarrhée, d'albuminurie.

En résumé et comme le témoignent les observations relatées à la fin de notre travail on voit que chez les enfants sous l'influence du bleu de méthylène, tous les phénomènes morbides liés à l'intoxication paludéenne ont disparu d'une façon relativement prompte. Ces phénomènes malariens très accentués et de plus enracinés sur un organisme très affaibli, mauvais terrain s'il en est, pour résister à l'influence lente, constante et prolongée du germe palustre, se sont dissipés sous l'action du nouveau médicament.

REPROCHES ADRESSÉS AU BLEU DE MÉTHYLÈNE

Dès l'apparition en thérapeutique du bleu de méthylène on a fait à ce médicament de nombreux reproches plus ou moins fondés et résumés ainsi par M. Galliard à la Société de Biologie de 1891.

Le bleu de méthylène, a-t-il dit, n'est pas un médicament inoffensif.

Administré par la voie gastrique il peut déterminer des malaises, nausées, certaines sensations pénibles et provoquer même une albuminurie transitoire.

D'un autre côté, M. Laveran a nié d'une façon formelle l'efficacité du bleu :

« On a préconisé, dit-il, les injections de bleu de méthylène pour combattre les accidents du paludisme. J'ai injecté cette substance à des pigeons à la dose de 2 centigrammes et j'ai constaté qu'après ces injections les hématozoaires contenus dans le sang de ces animaux n'étaient nullement modifiés. On sait cependant que les hématozoaires des oiseaux sont très voisins de ceux de l'homme. J'ai expérimenté aussi le bleu de méthylène sur 2 malades atteints de fièvre palustre, le résultat a été absolument négatif. La conclusion de ces recherches est donc que le bleu n'a aucune action sur l'hématozoaire du paludisme.

Je dois dire toutefois que cette substance même à doses élevées ne détermine aucune action secondaire fâcheuse ».

D'autres auteurs ont fait au bleu le grave reproche de déterminer de l'albuminurie et d'engendrer des lésions rénales. M. Rendu a même ajouté qu'il avait observé de l'anurie et des accidents cérébraux assez inquiétants chez un diabétique auquel il avait fait ingérer 8 centigrammes de bleu.

Que faut-il penser de l'exactitude de ces reproches ?

Remarquons d'abord que seul entre tous les nombreux expérimentateurs cités dans ce travail, M. Laveran a nié l'efficacité du bleu de méthylène sur l'hématozoaire du paludisme. Les résultats déjà cités et les observations qui suivent démontreront mieux que n'importe quelle discussion les effets incontestables et efficaces du bleu.

Quant aux autres reproches, troubles gastriques, nausées, albuminurie ; ils proviennent sans doute de ce que l'on n'administrait pas du bleu de méthylène parfaitement et cliniquement pur. On sait en effet que quelquefois le bleu de méthylène contient du chlorure de zinc et c'est sur le compte de ces impuretés qu'il faut mettre les rares accidents observés.

Loin de produire de l'albuminurie, le bleu diminue ce symptôme quand il existe et il a même servi à traiter avec succès un cas intense de mal de Bright.

Aussi nous croyons que le reproche qu'on a fait au bleu de causer de l'albuminurie provient de ce que l'on a analysé les urines seulement après l'administration du bleu ; mais qui prouve dans ce cas que l'albumine n'existait pas avant l'absorption du médicament ?

Il est bien difficile de faire exactement la part du bleu et la part de l'infection primitive, mais quant à dire qu'elle peut avoir sur le rein un effet nuisible voilà qui n'est pas prouvé et les observations récentes tendent à démontrer que le bleu de méthylène loin de déterminer de l'albuminurie en abaisse le taux.

C'est ainsi que M. le professeur Lemoine de Lille a soumis 7 albuminuriques au traitement par le bleu et il a toujours obtenu la diminution rapide et dans deux cas la disparition complète de l'albumine.

Ces malades présentaient l'un de la congestion rénale subaiguë durant depuis six semaines sans que l'albumine diminuât par les traitements ordinaires.

Par le bleu elle tomba de 2 grammes par jour à 0,50 centigr. en dix jours et disparut tout à fait huit jours après ; les autres malades de la néphrite chronique liée à l'artério-sclérose et compliquée de poussées congestives sur les reins avec albuminurie abondante.

D'ailleurs dans une longue discussion à la Société médicale des hôpitaux, MM. Achard, Hirtz et Chantemesse ont été d'accord pour constater que le bleu de méthylène n'avait jamais occasionné d'albuminurie.

M. Combemale dans 27 observations rapportées en en détail déclare qu'il n'a jamais vu survenir d'accident et que ses malades n'ont jamais couru l'ombre d'un danger.

C'est du reste, croyons-nous, à des considérations anatomiques générales ou locales que nous ne faisons qu'indiquer : alcoolisme, hystérie, tuberculose qu'il faut attribuer les quelques symptômes fâcheux et du reste sans

gravité que l'on s'est plu à signaler et MM. Debove et Chauffard l'ont si bien compris que répondant au reproche adressé par M. Rendu au bleu ils ont attribué les troubles constatés à l'impureté du médicament employé.

Le seul reproche qu'on peut faire au bleu du méthylène est la coloration bleuâtre qu'il communique aux urines. Mais elle peut d'une certaine façon exercer une salutaire influence ce que M. Constantin Paul exprime d'une manière très heureuse en disant : « Nous avons à mon avis dans cet emploi absolument inoffensif du bleu de méthylène un procédé très pratique pour s'assurer si les malades prennent les médicaments qui leur sont prescrits, ce qui est souvent très difficile à vérifier dans certains services comme à l'hôpital de Lourcine, dans les prisons, dans les services d'aliénés.

On peut également utiliser ce colorant au point de vue purement suggestif pour essayer de démontrer l'efficacité d'un traitement à certains névropathes qui se plaignent constamment de ce que les médicaments qu'on leur donne n'agissent pas sur eux. Enfin nous avons là un moyen de faire de l'expectation à l'insu du malade, dans le cas où l'on préfère ne rien prescrire et où les malades réclament des médicaments trouvant qu'on ne s'occupe pas assez d'eux. »

POSOLOGIE

La posologie du bleu de méthylène n'est pas encore établie sur des règles fixes.

C'est ainsi que Ehrlich et Lippmam l'administrent à la dose de 0,50 centigr. par prises de 0,10 centigrammes.

Combemale conseille de ne pas dépasser la dose de 0,20 centigr. et Boinet et Trintignan n'hésitent pas à recommander 2 et même 3 grammes dans les accidents palustres graves.

Chez les enfants, M. Moncorvo emploie des doses de 0,25 à 0,50 centigr. dans les vingt-quatre heures suivant l'âge des malades. Il a même élevé dans certains cas ces doses en raison de l'opiniâtreté de la malaria, de sorte qu'il semble résulter de ces expériences que nous devons plutôt nous guider par les conditions morbides que par l'âge du sujet.

Dans les cas où l'emploi d'autres médicaments a échoué et si l'infection se montre résistante avec tendance à la chronicité il ne faut pas hésiter à élever les doses sans craindre d'accidents fâcheux. La tolérance des malades pour ce médicament est quoiqu'on ait dit très marquée.

Dans les cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique quini- que il est de toute nécessité d'agir rapidement pour lutter pour ainsi dire de vitesse avec l'infection. Aussi croyons-

nous que l'on doit rejeter l'emploi du bleu de méthylène par les voies gastriques, d'autant plus que les vomissements répétés qui se produisent empêcheraient son absorption, et avoir recours aux injections hypodermiques de bleu de méthylène.

Voici comment on peut agir : si l'intensité de l'accès pernicieux n'est pas très grande, si les symptômes ne sont pas suffisamment caractérisés, si l'état général de l'organisme n'est pas affaibli et adynamique, si enfin l'intervention se fait dans le 1^{er} ou 2^e accès : on procède immédiatement à deux injections de bleu de méthylène à 0,02 centigr. chacune :

Quatre heures après la première intervention si les symptômes s'amendent on fait une seule injection de 0,02 centigr. Si au contraire l'état reste le même ou si les symptômes augmentent d'intensité par l'invasion d'un nouvel accès, on fait de nouveau deux injections simultanées de 0,02 chacun.

Quatre heures après la seconde intervention on agit de même en raison de la diminution ou de la persistance des symptômes et l'on continue le même traitement méthodique toutes les quatre heures qui suivent dans les 24 heures de la première intervention jusqu'à ce que tous les symptômes généraux communs et spéciaux des formes de cette fièvre pernicieuse cessent complètement.

Si dans ce laps de temps quelques-uns des symptômes subsistent encore l'on procède à une injection de 0.02 centigr. à intervalles de huit heures, s'ils disparaissent complètement l'injection de 0,02 centigr. de bleu se répète toutes les douze heures seulement. Si dans quarante-

huit heures le malade est en en convalescence évidente, on peut alors employer le bleu de méthylène à l'intérieur à doses de 0, 50 centigr. matin et soir pendant quatre jours successifs. Puis l'on diminue peu à peu jusqu'au 18^e jour les prises du bleu que l'on fait accompagner d'un traitement tonique convenable, fer, arsénic, strychnine.

La solution servant aux injections sous-cutanées de bleu doit être parfaitement limpide quoique d'une couleur très foncée ; elle ne doit contenir aucun précipité et le bleu doit y être entièrement dissous sans addition d'alcool.

L'injection de bleu doit être faite de préférence à la fesse et profondément en plein muscle. On évite ainsi la formation des petits nodules d'induration qui se produiraient si l'injection était faite dans le tissu cellulaire sous-cutané.

OBSERVATIONS

Nous ne pouvons reproduire ici les nombreuses observations qu'il nous a été donné de lire en édifiant ce petit travail. Un grand nombre d'entre elles ont été relatées à l'historique de la question ou publiées par les divers périodiques parus de 1891 jusqu'à ce jour. Leur reproduction en serait inutile.

Nous nous contentons de citer les quelques observations nouvelles ou moins connues qui nous ont paru dignes de fixer l'attention sur la question que nous avons essayé de traiter.

OBSERVATION I

(Ehrlich et Lippmann).

Homme de 21 ans, n'avait jamais été alité pour cause de maladie, lorsque le 21 juin 1891 il fut pris dans la matinée d'un frisson qui se prolongea assez longtemps, qui fut ensuite suivi de chaleur puis de fortes sueurs. Le soir le patient se sentait de nouveau très bien. Pendant l'accès de fièvre, le malade avait eu des tiraillements douloureux dans les membres et notamment dans les lombes, de l'anorexie, des vomissements.

L'accès se répéta les 23 et 25 juin.

A cette dernière date le malade se fit admettre à l'hôpital. On pouvait constater une augmentation de volume de la rate, douleurs dans la région splénique, nombreux hématozoaires dans le sang.

Diagnostic : fièvre intermittente tierce.

Dans la nuit du 26 au 27 nouvel accès tout à fait caractéristique. Le lendemain 28 à 8 h. 1/2 du soir, on fait prendre au malade 0 gr. 5 de bleu de méthylène. L'accès de fièvre qu'on attendait pour le courant de la nuit éclate, mais avec une intensité beaucoup moindre que les précédents.

Sur des préparations faites avec du sang recueilli entre 8 heures et 9 heures du matin, les plasmodies apparaissent imprégnés de matière colorante.

Durant les jours suivants, le malade absorbe régulièrement 0 gr. 50 de bleu de méthylène par prises de 0,10 c. espacées à des intervalles de 3 heures entre midi et minuit.

Le 5 juillet. — Il ne s'était pas produit de nouvel accès de fièvre.

En outre, à partir de 1^{er} juillet, les hématozoaires avaient disparu du sang du sujet, la rate avait diminué de volume. Le 7 juillet le malade se sentait parfaitement bien.

Depuis son entrée à l'hôpital il avait augmenté de quatre kilogrammes. Au moment de sa sortie on lui remit 30 capsules contenant chacune 0,10 centigrammes de bleu à prendre dans la suite. Il n'est pas survenu de récidive pendant le temps que le malade est resté en observation.

OBSERVATION II

(Ehrlich et Guttman).

Chez un second malade âgé de 57 ans, les accès de fièvre revêtaient le type quotidien et se montraient entre 5 et 6 heures du matin à l'époque où le malade est entré à l'hôpital.

La rate était manifestement augmentée de volume.

Dans la nuit du 14 juillet 1891, un accès éclate à 2 h. 1/2 du matin ; de même dans la nuit du 15.

L'examen du sang fit connaître la présence d'un grand nombre d'hématozoaires. Dans la nuit du 16 juillet un accès éclate à 2 heures, un autre dans la nuit du 18 à 1 heure 1/2. A partir de 3 heures de l'après-midi on fit prendre chaque jour au malade 0 gr. 10 de bleu de méthylène d'heure en heure jusqu'à 7 heures du soir dans des capsules gélatineuses.

Dans la nuit qui suivit nouvel accès de fièvre vers 1 heure ; puis la température remonta au-dessus de la normale entre midi et 2 heures. A partir de 4 heures de l'après-midi le malade prend 5 doses de bleu de 0,10 chaque d'heure en heure. Dans la nuit suivante il a été pris d'un léger frisson vers minuit.

Les urines du matin étaient colorées en bleu foncé. Dans le sang on constate encore la présence des plasmodies. Ce même jour le malade absorbe 7 capsules de 0,10 chacune de bleu de méthylène. Il n'y a pas eu d'accès de fièvre dans la nuit qui a suivi, ni dans le courant des autres nuits. La médication a été continuée. A partir du 24 juillet les hématozoaires avaient disparu du sang.

OBSERVATION III

(Schegolow)

Un malade de M. Schegolow était arrivé à la dernière période de la cachexie palustre après avoir souffert durant plus d'une année et demie de fièvres intermittentes. Ni la quinine, ni la liqueur de Fowler n'étaient arrivées à le guérir.

M. Schegolow eut alors l'idée de le traiter par le bleu de méthylène dont il lui fut administré 0,75 centigrammes par jour en 3 cachets de 0,25 centigr. Au 3^e jour déjà, la température tomba à la normale pour ne plus se relever; l'état général s'améliora rapidement, la rate qui avait été énorme diminua à vue d'œil.

Au 6^e jour, le médicament fut momentanément supprimé pendant 6 jours.

Aucun incident à noter sinon que l'urine était colorée en bleu, mais ne présentait pas d'albumine. Il y a maintenant une année que le malade est guéri sans récurrence.

OBSERVATION IV

(Originale)

Accès pernicieux contractés dans l'Inde.

T. P. 28 ans, constitution robuste, pas d'antécédents héréditaires.

En septembre 1891 accès de fièvre palustre contractée à Calcutta. Température 40° pendant trois heures, accidents

cérébraux, délire, agitation extrême. L'accès se termine par une abondante évacuation de bile par les voies intestinale et stomacale. Période de prostration, état semi-comateux durée quatre heures. Injection sous-cutanée de bromhydrate de quinine, application de glace, etc...

Cinq jours après, à Madras, nouvel accès, même type.

Arrivé à Colombo, les accès se renouvellent d'abord quotidiennement, ensuite trois, quatre et cinq fois par jour. Même traitement. Anémie profonde. La rate est douloureuse, très augmentée de volume, hypertrophie et dilation du cœur, pouls rapide, petit, inégal. Bromhydrate de quinine sans résultat.

C'est alors qu'on a recours au bleu de méthylène pris aux doses suivantes :

Le premier jour, deux dragées de 0,10 centigr. ; le deuxième jour, trois etc... jusqu'à 6. Deux jours de repos.

Un fort accès étant survenu, administration de 2 grammes de bleu.

La température s'abaisse au bout de deux heures. L'accès est pour ainsi dire jugulé. Le traitement est continué pendant vingt jours. Dose quotidienne 0,30 centigr. Quelques accès légers de temps en temps. Pendant un mois, 0,10 centigr. par jour, les accès ne se reproduisent plus. Reconstituants, toniques, état général satisfaisant. Guérison.

OBSERVATION V

(Layet).

L... 30 ans, est atteint en septembre 1891, d'accès de fièvre intermittente. Plusieurs de ses camarades travaillant avec

lui au chemin de fer de l'Est algérien succombent à des accidents palustres.

Accès pernicieux en décembre à son retour en France.

Il entre dans le service de M. le professeur Layet ; il prend sans avantage marqué, pendant deux mois, du sulfate de quinine, du salol, du bromhydrate de quinine.

C'est alors qu'il est soumis pendant quatre semaines à une dose journalière de 0,50 centigrammes de bleu de méthylène. Il n'a qu'un seul accès le surlendemain du jour où il a commencé cette dernière médication. Il sort de l'hôpital guéri.

OBSERVATION VI

(Layet).

M..., 24 ans, entre dans le service de M. Layet pour des accès intermittents contractés en Algérie. T. 39°, 7. Sulfate de quinine pendant trois jours sans résultats. Le lendemain T. 39°. On donne alors 0,50 centigr. de méthylène. L'accès cède le soir et n'a pas reparu depuis huit jours.

OBSERVATION VII

(Originale).

A. T... 18 ans. Accès de fièvre intermittente quotidiens (première atteinte), T. 40°. Pendant 15 jours, dose de chlorhydrate de quinine variant de 1 à 2 gr. Une dose de 3 gr. de quinine en 24 heures n'ayant pas amené de résultats ; on

donne 0,25, 0,50, 0.75 et 1 gr. de bleu de méthylène. Les accès se reproduisent tous les 3 puis tous les 5 et 7 jours. Continuation du médicament pendant une quinzaine. Guérison.

OBSERVATION VIII

(Trintignan et Boinet).

Accès pernicieux à forme comateuse contracté à Calcutta. Température 41°. Frissons, délire, sueurs ; 1 gr. 50 de bleu de méthylène ; 2 gr. 12 heures après.

La fièvre cesse rapidement. Quatre jours plus tard la médication est reprise à la dose de 0,50 et continuée pendant quatorze jours. Dans cet intervalle deux petits accès légers.

Vingt jours plus tard, nouvel accès.

Reprise du médicament pendant trois semaines. Guérison complète.

Etat général excellent.

OBSERVATION IX

(Trintignan).

A. Z..., 22 ans, retour de Madagascar, fièvre intermittente quotidienne, anémie extrême, légère amélioration pendant son retour en France.

A la suite d'accidents, accès très intense, fièvre continue, symptômes cérébraux et cardiaques, température 39°5.

Administration 1 gr. de bleu de méthylène en 4 fois. En 2

heures, la température tombe à 37°,3. Le médicament est continué à la dose de 0,50 centigr. par jour. Deuxième accès, température peu élevée, on abaisse la dose à 0,25 centigr., traitement tonique et reconstituant. Guérison.

OBSERVATION X

(Moncorvo).

Et..., née à Rio-Janeiro âgée de deux ans, est présentée dans le service le 7 janvier 1892.

Depuis huit jours, fièvre revêtant le type rémittent avec exacerbations vespérales. Vomissements fréquents, inappétence, état saburral. Température rectale 37°,8.

On administre la quinine.

11 janvier. — Température rectal 37°,5. La fillette va quelque peu mieux.

On renouvelle la potion au chlorhydrate de quinine.

13 janvier. — La fièvre a disparu.

Nouvelle dose de quinine.

22 janvier. — Depuis avant-hier la fièvre est revenue. L'état saburral est très prononcé, constipation, ventre légèrement ballonné; inappétence marquée.

Bleu de méthylène 0,30 centig., dans une potion de 25 grammes à prendre par cuillerées à café toutes les deux heures.

23 janvier. — Température rectale 37°,3. Amélioration, langue moins saburrale, ventre flasque. Diurèse franche, urines bleu foncé; pas de tenesmes vésicaux.

On réitère le bleu de méthylène à la dose de 0,30 centigrammes.

27 janvier. — La mère de l'enfant lui a administré le bleu de méthylène deux jours de suite ; la fièvre ne s'est plus reproduite.

L'état du petit malade est satisfaisant.

Aucun trouble gastro-intestinal. Tolérance parfaite.

OBSERVATION XI

(du même).

L..., né à Rio-Janeiro âgé de dix-sept mois est amené au service de la polyclinique le 8 juillet 1892.

Ce petit garçon habite une maison située dans l'une des rues de Rio-Janeiro où sévit avec plus d'intensité l'infection maremmatique. Il y a peu de jours il a été atteint de coqueluche et comme il arrive fréquemment chez nous la malaria est venue s'y greffer. L'enfant a été pris de fièvre qui a revêtu le type rémittent, les exacerbations se présentant pendant la nuit.

Lors de son entrée, le thermomètre placé dans le rectum, marque 37°,6.

La rate est grossie ; langue recouverte d'une couche de saburre ; inappétence.

On prescrit le chlorhydrate de quinine à la dose de 1 gr. dans une potion.

12 juillet. — Le petit malade ne s'est pas trouvé mieux. La fièvre se maintient, la rate est encore augmentée.

Température rectale 37°,6.

15 juillet. — Malgré l'emploi de la quinine, la fièvre s'est aggravée.

La température rectale est à 38°,4.

On réitère l'administration de bichlorhydrate de quinine.

19 juillet. — La température rectale est à 39°,1.

Le foie se montre volumineux.

23 juillet. — 38°,6. Le malade a vomi sa potion à la quinine.

L'inappétence persiste.

On pratique une injection hypodermique de 0,50 centigrammes de chlorhydrate de quinine.

24 juillet. — Température 38°,8. L'état saburral se maintient.

En vue de l'inefficacité des sels de quinine et de l'opiniâtreté de la fièvre nous donnons le bleu de méthylène à la dose de 0,30 centigrammes dans une potion.

28 juillet. — La mère n'a pas fait préparer l'ordonnance. 38°,4. Sommeil agité.

29 juillet. — L'enfant a pris la potion au bleu de méthylène ; il l'a bien tolérée, a eu un sommeil plus paisible. Température rectale 37°,6.

On répète le bleu à la dose de 0,30 centigrammes.

30 juillet. — La température rectale est à 37°,6. Amélioration marquée. Le petit garçon est gai et bien dispos. La rate s'est réduite ; le foie s'est réduit.

1^{er} août. — Température 37°,5. L'enfant va beaucoup mieux, l'appétit est actif.

3 août. — Température rectale 37°,5. L'amélioration persiste. Etat général excellent.

OBSERVATION XII

(Du même).

Francisco D..., né à Rio-Janeiro, âgé de 3 ans et demi est amené dans le service le 21 juillet 1892.

Cet enfant demeure dans une localité éminemment palustre peu éloignée de Rio-Janeiro.

Pour cette raison le petit garçon a été pris à plusieurs reprises, d'accès de fièvre.

Depuis trois jours il a été pris d'accès de fièvre se montrant tous les jours à 11 heures du matin et s'amendant le soir. Le thermomètre marque 37°,8 lors de l'examen.

Etat saburral ; constipation ; ventre ballonné, rate grossie ; foie légèrement hypertrophié.

On prescrit le calomel et le chlorhydrate de quinine à la dose de 1 gramme pour être administré après l'effet purgatif.

23 juillet. — La température rectale est à 37°8.

Le calomel a provoqué plusieurs selles.

La rate reste volumineuse ; le ventre encore ballonné ; langue saburrale.

L'enfant a vomi la moitié de sa potion à la quinine.

On répète le sel de quinine à la dose de 1 gr.

27 juillet. — L'enfant n'a pas présenté d'amélioration. Il a eu de la fièvre tous les soirs. Température 38°.

On prescrit le bleu de méthylène à la dose de 30 centigr. dans un paquet à prendre en une seule fois. Le père de l'enfant, sur nos conseils, fait préparer 5 paquets pour 5 jours de suite.

2 août. — L'enfant n'a plus été atteint d'accès de fièvre. L'appétit est plus actif ; langue moins saburrale ; selles normales.

La rate est encore légèrement grossie.

Pas de troubles digestifs sous l'influence du médicament. Température rectale 37°7.

On répète le bleu de méthylène à la même dose.

Le père de l'enfant fait préparer 5 paquets pour cinq jours.

Il revient au bout de quelque temps pour fournir des renseignements sur l'état du petit malade.

Il affirme que l'enfant n'a plus eu de fièvre.

OBSERVATION XIII

(Du même).

Alfredo R..., âgé de deux ans, né à Rio-Janeiro, est amené au service le 9 juin 1892.

Ce petit garçon était en proie à des accès de fièvre paludéenne qui durait depuis quelque temps, lorsqu'il a été présenté pour être soigné à la polyclinique.

On a recours aux sels de quinine, mais le petit malade vomit fréquemment le médicament de sorte que la fièvre se maintient sans aucune modification marquée jusqu'à la fin d'août.

Le 1^{er} septembre. — La température rectale marque 38,3. Les zones de matité hépatique et splénique sont augmentées ; diarrhée, état saburral, inappétence.

On prescrit alors le bleu de méthylène à la dose de 30 centigrammes.

3 septembre. — Température 37°,3. La rate est toujours hypertrophiée.

On répète le bleu à la même dose.

5 septembre. — 37°,8 de température, zone de matité splénique réduite.

9 septembre. — Température 38°,4. La mère a interrompu l'administration du médicament.

On porte la dose de bleu à 40 centigrammes.

13 septembre. — Température rectale, 37°,6.

Appétit plus accentué.

16 septembre. — L'amélioration se maintient, le petit garçon est gai et joue bien.

20 septembre. — Température 37°,3. La guérison se continue.

Depuis cette époque l'enfant n'a plus été ramené au service.

OBSERVATION XIV

(Du même).

S... S..., né à Rio-Janeiro âgé de quatre mois est présenté dans le service le 9 novembre 1899.

Depuis quinze jours ce petit garçon est en proie à des accès de fièvre qui se montrent le soir et s'accompagnent de refroidissement des extrémités.

Etat saburral ; inappétence ; ballonnement du ventre ; diarrhée légère ; rate grossie.

On prescrit le bleu de méthylène à la dose de 0,30 centigrammes.

10 novembre. — La température rectale est à 38°,3. L'enfant n'a pas pris toute la potion. Il a eu des vomissements qui lui ont fait rejeter une grande partie du médicament. Langue recouverte d'enduit saburral. Distension de l'estomac, ventre encore ballonné, matité splénique augmentée. Calomel et après : bleu de méthylène à la dose de 0,35 centigrammes.

11 novembre. — La température s'est abaissée à 37°,4. Amélioration. Matité splénique réduite, ventre moins ballonné. Urines colorées en bleu.

Bleu de méthylène 35 centigrammes.

12 novembre. — Température rectale 37° ; le petit garçon a bien passé la nuit ; langue dépourvue de saburré. Appétit plus actif.

Rate avec volume normal.

Bleu de méthylène 35 centigrammes.

14 novembre. — L'enfant va parfaitement, l'appétit est actif, état saburral dissipé.

Le médicament est parfaitement toléré.

Urine couleur bleue, pas de strangurie.

Le petit garçon est gai et joue bien.

OBSERVATION XV

(Du même).

Ernesto da C..., né à Rio-Janeiro, âgé de 4 ans, est amené au service à la policlinique le 17 octobre 1892.

Depuis 2 jours, ce petit garçon est atteint de fièvre qui se montre pendant le jour et la nuit, s'accompagnant de sueurs et de refroidissements des extrémités.

Etat saburral accentué, inappétence, coliques. Température 38°. Coqueluche depuis 7 jours. On donne le calomel et le bleu à la dose de 30 centigr. à prendre après l'effet purgatif.

18 octobre. — Température axillaire 37°,8. Selles.

On fait répéter le bleu à la même dose.

21 octobre. — Température rectale 38°,4. La mère avoue n'avoir pas fait préparer le médicament.

22 octobre. — Le médicament a été administré, température rectale 38°. Inappétence moins prononcée.

24 octobre. — Température 37°,7. Le petit garçon se trouve mieux. Etat saburral diminué. Urine bleu foncé. Tolérance parfaite. On répète le calomel et le bleu à la dose de 40 centigrammes.

25 octobre. — Température rectale 37°,5. Le calomel a produit de bons effets. Appétit plus actif.

26 octobre. — L'amélioration s'accroît. Le petit garçon a bonne mine. Il est gai. Bon appétit. Langue presque dépourvue de l'enduit saburral. On fait répéter le bleu de méthylène (45 centigr.)

28 octobre. — Température 37°,5. Amélioration marquée. La mère considère l'enfant guéri de ses accidents fébriles.

OBSERVATION XVI

(Du même).

Ant..., né en Portugal, âgé de cinq mois et demi, est amené au service du Dr Moncorvo, le 25 juillet 1892.

Depuis quelques jours, fièvre à type intermittent, l'accès se montrant la nuit; langue saburrale; appétit effacé; foie et rate avec volume normal.

Cet enfant demeure à proximité de l'habitation du petit malade de l'observation n° 12. Il est donc exposé à l'influence de l'infection paludéenne.

Le thermomètre à l'examen marque 37°3.

Bleu de méthylène, 20 centigr.

27 juillet. — L'enfant a pris toute la potion au bleu. La mère affirme n'avoir pas remarqué d'élévation de chaleur pendant la nuit. Sommeil calme. Urines bleues ; pas de strangurie ni de troubles gastriques.

Bleu de méthylène, 20 centigrammes.

28 juillet. — Pas d'accès de fièvre pendant la nuit. L'enfant est bien disposé et a bonne mine.

On suspend le bleu de méthylène.

30 juillet. — Les accès de fièvre se sont montrés à nouveau depuis hier.

Au moment de la visite, la température rectale est à 38 degrés. Le ventre est quelque peu ballonné.

On revient à l'usage du bleu de méthylène.

22 août. — Grâce à l'action du bleu, la fièvre a disparu d'une façon définitive.

3 septembre. — L'enfant est ramené au service complètement guéri de sa fièvre malarienne. Etat général excellent.

Observations de fièvre hémoglobinurique quinique.

OBSERVATION A

A. N... de M., fils d'un boulanger, âgé de 8 ans, fut atteint le 29 juillet 1898 de fièvre 40°,2. Ses urines étaient claires. Après avoir pris de la quinine, ses urines devinrent noires,

pulsations 140, frissons, cyanose du visage, vomissements. On a recours aux injections de bleu de méthylène et à la potion de Rivière.

Midi. — Température 38°,6, pouls 130, transpiration légère. Phénomènes généraux persistants. Urines de couleur bleu clair.

Soir. — Température 39°,3. Pulsations 130, vomissements. Injection de bleu.

Jeudi 26, matin 2 heures. — Frissons, malaise, les vomissements recommencent, céphalalgie. Par le cathétérisme, on obtient des urines bleues claires. Injection de bleu de méthylène.

8 heures soir. — Température 38°,1. Amélioration légère, soif, langue sèche, urine bleue claire.

27 juillet. — Température 37°. Un seul vomissement. Deux injections de bleu de méthylène. Potion de tood.

Du 27 au 29 juillet. — L'état du malade continue à s'améliorer peu à peu et le 30 juillet il entre en convalescence.

OBSERVATION B

A. S..., 13 ans, chloro-anémique et très cachectique, très épuisé par le paludisme. Ayant été atteint il y a quatre ans d'une fièvre intermittente avec hémoglobinurie quinique, on l'avait traité avec le bleu de méthylène.

Le 23 novembre. — L'enfant est atteint de vomissements, avec teinte ictérique, langue noire, température 40°2, pulsations 130.

L'état du malade aurait exigé une administration immé-

diète de quinine, mais l'influence de ce médicament sur ses urines étant manifeste; on fait une injection de 0,02 de bleu de méthylène, et calomel à doses fragmentées.

Au bout de 8 heures, même état grave. Nouvelle injection de bleu.

Vers onze heures du soir, la température s'abaisse à 37°,6 24 au matin. — Vomissements, pulsations 120, température 37°,2.

Sensation de bien-être. Nouvelle injection de bleu de méthylène 0,02.

Soir. — Amélioration dans les symptômes généraux, injections à 2 heures de l'après-midi et à 2 heures du matin, traitement tonique.

25. — Sans fièvre, soif, l'endroit des injections est douloureux, pouls 120. Tous les phénomènes en général s'améliorent, mais ne disparaissent pas complètement.

Pendant trois jours on continue à injecter 2 fois par jour le bleu et à en administrer 0,50 centigr. en 2 cachets.

Les phénomènes généraux peu à peu disparaissent et quatre jours après la cessation de la fièvre, le malade entra en convalescence.

CONCLUSIONS

1° Le bleu de méthylène constitue un agent thérapeutique efficace dans l'infection malarienne des adultes et des enfants.

2° Le bleu de méthylène rend des services marqués dans certains cas d'impaludisme opiniâtre et prolongé qui résistent à l'action de la quinine.

3° Le bleu de méthylène est en raison de son insipidité parfaitement toléré par les enfants et n'entraîne aucun trouble appréciable.

4° Le bleu de méthylène est un excellent médicament contre la forme bilieuse hémoglobinurique d'origine quinique contre laquelle la quinine se montre dangereuse.

5° Le bleu de méthylène mérite d'être plus largement employé dans le paludisme et peut être administré à hautes doses sans inconvénient.

Vu : le Président de la thèse,
LANDOUZY

Vu : le Doyen,
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

- Below.** — Société médicale de Berlin, 30 juin 1897.
- Binz.** — Gazette hebd. de médecine et de chirurgie, 23 février, 1873.
- Boinet et Trintignan.** — Des effets thérapeutiques du bleu de méthylène. Bulletin médical, 5 juin, 1892.
- Bourdillon.** — Nouveaux remèdes, 1892, p. 665.
- Boisson.** — Fièvre paludéenne hémoglobinurique. Semaine médicale, p. 200, 1896.
- Cardamatis.** — Deutsche med. Noehenschrift, 3 février 1898.
- Académie médecine de Belgique 18 septembre 1897.
- Combemale.** — Bulletin général de thérapeutique, avril 1891.
- Constantin Paul.** — Société de thérapeutique 23 décembre 1891.
- Dabrowski.** — Gazeta Lekarsha. Wrach n° 11, 1893.
- Deubler.** — Société médicale de Berlin, 30 juin 1897.
- Dieulafoy.** — Manuel de pathologie interne, 7^e édition, page 348.
- Gazette hebdomadaire de médecine et chirurgie, 17 octobre 1884.
- Doumer.** — Bleu de méthylène dans le mal de Bright Nord médical, 1^{er} février 1896.

Dubergé. — Du paludisme, 1896.

Ehrlich. — Société médicale de Berlin. Bulletin médical, 8 janvier 1893.

Ewald. — Société médicale de Berlin, 30 juin 1897.

Ferreira. — Bulletin général de thérapeutique, 1893.

Gaillard. — Société méd. des hôpitaux, 25 juin 1897.

— Société de biologie, 25 avril 1891.

Gaucher. — Bulletin de thérapeut., LXXXX, page 373.

Guttmann. — Compte rendu de la Société médicale de Berlin. Bulletin médical, 8 janvier 1893.

Héron de Villefosse. — Le bleu de méthylène en 1897. Thèse de Paris, 1897.

Hugounenq et Roux. — De l'action de certaines matières colorantes sur les microbes. Société de Biologie, 28 février 1891.

Jeudi de Grissac. — Des éruptions quiniques : Thèse de Paris, 1876.

Kelsh et Kiener. — Mat. des Pays-chauds, 1889, page 394.

Laveran. — Traitement du paludisme par le bleu de méthylène. Société de biologie, 30 janvier 1899.

— Du paludisme, 1898.

Lemoine. — De l'action du bleu de méthylène sur l'albumine. Société de biologie, 1^{er} mai 1897 et Nord médical, 1^{er} juin 1897.

Marini Perrujo. — El siglo medico, 7 nov. 1897.

Marshall et Gee. — Therapeutic gazette, 15 mars 1894.

Mary. — Thèse de Paris, 1896.

Moncorvo. — Société de Thérapeut., 11 janv., 1893.

Mousséos Basile. — Traitement des fièvres pernicieuses, 1900.

- Navarre.** — Lyon médical, 1896.
- Netter.** — Société méd. des hôpit., 2 déc. 1898.
- Oswer.** — Nouveaux remèdes, 1892, p. 434.
- Pilliet.** — Action du bleu de méthylène sur les organismes vivants. Tribune médicale, 1890.
- Plantard.** — De l'emploi du sulf. de quinine pend. la grossesse. Thèse de Paris, 1874.
- Plehn.** — Société de médecine de Berlin, 31 mai 1899.
- Rendu.** — Société méd. des hôpitaux, 2 déc. 1898.
- Schegolow.** — Le bleu de méthylène dans la malaria. Wratsch, n° 17, 1896.
- Strassmann et Senator.** — Société de médecine de Berlin 25 janvier 1893.
- Thayer.** — Bulletin of the Johns Hopkins Hospital (bulletin médic., 15 juin 1892).
- Nouveaux remèdes, 1892, p. 279.
- Vincent.** — Société médicale des hôpitaux, 2 déc. 1898.

